

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Instituto de Anatomia Patológica

### **Fenótipos Diferentes de uma Neoplasia Comum**

#### **Carcinoma Metaplásico da Mama com Diferenciação Condróide**

Inês Sasso Soares de Pinho

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Instituto de Anatomia Patológica

### **Fenótipos Diferentes de uma Neoplasia Comum**

#### **Carcinoma Metaplásico da Mama com Diferenciação Condróide**

Inês Sasso Soares de Pinho

**Orientado por:**

Prof. Doutora Isabel Fonseca

---

**JUNHO'17**

## RESUMO

---

O carcinoma metaplásico da mama (CMM) engloba um grupo heterogéneo de lesões malignas da mama caracterizadas pela presença de uma mistura de componentes de origem epitelial e sarcomatosa. A ocorrência rara, a extrema variabilidade morfológica e o diferente perfil evolutivo dificultam o seu diagnóstico e tratamento. Assim, no presente trabalho faz-se uma revisão da literatura sobre a clínica e a biopatologia do CMM e efetua-se um estudo descritivo de 5 casos de CMM com diferenciação condróide (CMMc), selecionados a partir de um conjunto de 40 casos de CMM diagnosticados e tratados no Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil – Lisboa (IPO) no período compreendido entre 2004 e 2015.

Os resultados obtidos mostram que o CMMc tanto ocorreu em mulheres pós-menopáusicas (3 casos) como em pacientes em idade fértil (2 casos) e que nos 5 casos analisados a neoplasia apresentou-se como um nódulo de grandes dimensões, localizado na mama direita, unifocal e de rápido crescimento, com critérios de malignidade na mamografia. Três pacientes detetaram o tumor no autoexame mamário e numa paciente o diagnóstico foi efetuado através de mamografia. Não se palpavam adenopatias axilares em nenhum caso. Ao exame anatomopatológico, três tumores foram descritos como carcinomas de alto grau histológico (G3), dois deles evidenciando áreas de necrose. À altura do diagnóstico, nenhuma paciente apresentava metástases ganglionares e todas se encontravam no estágio II ou III. Quatro casos foram classificados como triplo negativos, tendo sido todos negativos para a sobre-expressão do C-erbB2 (HER2). As 5 pacientes foram submetidas a cirurgia conservadora ou mastectomia radical modificada, seguida de tratamento adjuvante. Duas desenvolveram metástases à distância. A sobrevivência global foi baixa, com a morte de 4 das 5 doentes, e um tempo de evolução da doença relativamente curto.

Os 5 casos de CMMc estudados no trabalho presente constituem uma amostra diminuta que não permite apreciar a influência deste subtipo histológico na evolução e desfecho da doença. Apesar disso, os resultados obtidos corroboram de uma forma geral os dados descritos na literatura que mostram que o CMM é um tumor agressivo, associado a fatores prognósticos adversos e com desfecho clínico desfavorável.

Palavras-chave: carcinoma da mama, condróide, metaplásico, transição epitélio mesênquima, triplo negativo.

*O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.*



## ABSTRACT

---

Metaplastic carcinoma of the breast (CMM) encompasses a heterogeneous group of malignant lesions of the breast characterized by the presence of a mixture of components of epithelial and sarcomatous origin. The rare occurrence, the extreme morphological variability and the different evolutionary profile make difficult the diagnosis and treatment of CMM. Thus, in the present work, a literature review is carried out focusing on CMM clinical and biopathological features. In addition, a descriptive study was conducted on a sample of 5 cases of CMM with chondroid differentiation (CMMc) selected from a set of 40 CMM cases diagnosed and treated at the Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil – Lisboa (IPO) in the period between 2004 and 2015.

The results show that CMMc occurred both in postmenopausal women (3 cases) and in patients of childbearing age (2 cases). In all these cases the tumor presented as a rapidly growing large nodule on the right breast, unifocal, and with criteria of malignancy on mammograms. Three patients detected the tumor by breast self-examination and in one patient the diagnosis was made through mammography. No woman had palpable axillary lymphadenopathy. At the anatomopathological examination, three tumors were described as carcinomas of high histological grade (G3), two of them evidencing areas of necrosis. At the time of diagnosis, no patient had lymphnode metastases and all were in stage II or stage III. Four cases were classified as triple negative and all were negative for C-erbB2 (HER2) overexpression. The five patients underwent conservative surgery or modified radical mastectomy, followed by adjuvant treatment. Two developed distant metastases. Overall survival was low, with death of four out of five patients, and a relatively short disease course.

The 5 cases of CMMc analysed in the present study are a small sample size that has a reduced chance of detecting a true effect of this histological subtype of CMM on the evolution and outcome of the disease. In spite of this, results from this study are generally in agreement with those reported in the literature indicating that CMM is an aggressive tumor, associated with adverse prognostic factors and with an unfavorable clinical outcome.

Keywords: breast carcinoma, chondroid, metaplastic, epithelial-mesenchymal transition, triple negative.

*The Final Paper expresses the opinion of the author and not of FML.*



## ÍNDICE GERAL

|                             |    |
|-----------------------------|----|
| 1. INTRODUÇÃO .....         | 1  |
| 2. MATERIAL E MÉTODOS ..... | 7  |
| 3. RESULTADOS .....         | 9  |
| 4. DISCUSSÃO .....          | 13 |
| 5. BIBLIOGRAFIA .....       | 23 |





## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

---

CMM- Carcinoma metaplásico da mama

CMMc- Carcinoma metaplásico da mama com diferenciação condróide

SOE- Sem outra especificação

MD- Mama direita

LI- Limite interno

LE- Limite externo

LS- Limite superior

ME- Maior eixo

MP- Margem profunda

QSI- Quadrante superior interno

TQI- Transição dos quadrantes internos

QSE- Quadrante superior externo

RRA- Região retroareolar

G- Grau tumoral

TNM- Sistema de classificação de tumores (T-tumor, N- gânglios regionais, M- metástases)

RTB- Residual Tumor/ Cancer Burden

MRM- Mastectomia radical modificada

CC- Cirurgia Conservadora

BGS- Biópsia de Gânglio Sentinela

TEM- Transição epitélio-mesênquima



## 1. INTRODUÇÃO

---

O cancro da mama é, em termos simples, um tumor maligno que se desenvolve a partir das células da mama. Esta doença ocorre maioritariamente nas mulheres, podendo afetar também os homens, embora muito raramente. Sendo uma patologia muito heterogénea, crê-se que a sua etiologia seja multifatorial, contando com a participação de fatores genéticos, herdados e adquiridos, e fatores ambientais. A interação destes fatores parece estar na origem do processo que conduz à malignidade e invasão, o qual, a par de uma ampla variedade de alterações genéticas, é responsável pelas variações do comportamento biológico dos tumores que se observam de um paciente para outro. Estas diferenças causam uma ampla série de situações clínicas que tornam impossível a generalização de questões acerca do comportamento do cancro da mama.

O cancro da mama é o segundo cancro mais comum no mundo e o tumor maligno mais frequente na mulher. O número de novos casos estimados para 2012 foi de 1,67 milhões (25% de todos os cancros), tendo-se registado um maior número de casos nas regiões menos desenvolvidas do mundo (883 000 casos) do que nas regiões mais desenvolvidas (794 000 casos) [1]. Quanto à incidência do cancro da mama feminina, a sua taxa padronizada varia desde um mínimo de 27/100 000 habitantes na África Central até 96 na Europa Ocidental, sendo cerca de quatro vezes superior nas regiões mais desenvolvidas relativamente às regiões menos desenvolvidas [1].

É sabido desde há muito que os tumores da mama podem exibir múltiplos padrões morfológicos e que estes diferentes tipos, por si só, fornecem importantes informações prognósticas. Na verdade, o conhecimento do tipo histológico do tumor permite uma melhor avaliação do potencial de malignidade das lesões e possível resposta aos tratamentos. Nas últimas décadas, a publicação da Classificação de Tumores da Organização Mundial da Saúde (OMS) para diversos sistemas orgânicos tornou-se importante referência para patologistas e oncologistas. A importância destas classificações é facultar à comunidade médica e científica uma publicação de referência, contendo critérios de diagnóstico padronizados. No caso da classificação histológica dos tumores da mama, foram publicadas quatro edições ao longo dos anos, sendo a mais recente de 2012 [2]. De acordo com esta classificação, e no que respeita aos tumores epiteliais invasivos, são reconhecidos 21 tipos histológicos distintos (Tabela 1). O tipo mais frequente, correspondendo a cerca de 70 a 80% de todos os casos de cancro da mama, é o carcinoma invasivo sem outra especificação (SOE), comumente designado

na prática médica por carcinoma ductal invasivo. Na verdade, este tipo histológico constitui um grupo de tumores bastante heterogêneo pois, por definição, inclui todas as neoplasias epiteliais mamárias invasivas que não exibam características particulares que permitam a sua classificação num tipo específico (especial) de tumor.

Tabela 1 Classificação histológica do Carcinoma Mamário Invasivo (OMS, 2012) – adaptação.

|  |
|--|
| Carcinoma invasivo sem outra especificação (SOE)         |
| Carcinoma lobular invasivo                               |
| Carcinoma tubular  |
| Carcinoma cribriforme                                    |
| Carcinoma mucinoso                                       |
| Carcinoma com características medulares                  |
| Carcinoma com diferenciação apócrina                     |
| Carcinoma com diferenciação em células em anel de sinete |
| Carcinoma micropapilífero invasivo                       |
| Carcinoma metaplásico                                    |
| Carcinoma adenóide cístico                               |
| Carcinoma com características neuroendócrinas            |
| Carcinoma secretor                                       |
| Carcinoma papífero invasivo                              |
| Carcinoma de células acinares                            |
| Carcinoma mucoepidermoide                                |
| Carcinoma polimorfo                                      |
| Carcinoma oncocítico                                     |
| Carcinoma rico em lípidos                                |
| Carcinoma de células claras rico em glicogénio           |
| Carcinoma sebáceo  |

Quanto aos tipos histológicos especiais de cancro da mama, embora definidos pela sua morfologia, estão igualmente associados a determinadas características clínicas, epidemiológicas e moleculares. Entre estes tipos histológicos especiais, mencione-se o carcinoma lobular invasivo, o segundo tipo histológico mais frequente de neoplasia invasiva da mama afetando 5 a 15 % dos pacientes [3], e o carcinoma metaplásico, o

tema central deste texto. Note-se que não é incomum uma mesma neoplasia apresentar áreas com diferentes morfologias, sendo então classificada de acordo com o padrão predominante. Como já se referiu, a classificação histológica dos tumores da mama tem implicações prognósticas. O carcinoma tubular e o carcinoma metaplásico são exemplos extremos desta realidade, estando o primeiro associado a um excelente prognóstico e o segundo a um desfecho geralmente desfavorável [4;5].

Embora os carcinomas da mama tenham a sua origem no epitélio glandular do órgão, nalguns casos, porém, uma parte ou a totalidade das células neoplásicas exibem padrões de crescimento aglandular mediante um processo designado por metaplasia e que consiste, basicamente, na substituição dum tecido por outro [6]. É este fenómeno de metaplasia que caracteriza um tipo especial de carcinoma da mama, o carcinoma metaplásico.

O carcinoma metaplásico da mama (CMM) engloba um grupo heterogéneo de lesões malignas da mama e representa menos de 1% de todas as neoplasias invasivas da glândula [4,7]. Foi descrito pela primeira vez em 1973 por Huvos e colaboradores que o caracterizaram como um carcinoma constituído por uma mistura de componentes de origem epitelial e sarcomatosa [8]. A ocorrência rara, a extrema variabilidade morfológica e o diferente perfil evolutivo, não só geraram, ao longo dos anos, controvérsia no que respeita à sua nomenclatura (só no ano 2000 veio a ser oficialmente reconhecido como uma entidade histológica distinta [9], como também dificultam o seu diagnóstico e tratamento. A bibliografia sobre o CMM é relativamente limitada e os estudos descritivos publicados incluem em regra um número reduzido de casos, tornando difícil a obtenção de conclusões definitivas e extrapoláveis.

O CMM não é assim um tipo único de tumor, mas antes um grupo muito heterogéneo de tumores, os quais têm em comum a circunstância de exibirem áreas de epitélio com diferenciação escamosa e/ou elementos mesenquimatosos com componente celular fusiforme, condróide, ósseo ou outro. A extensão da metaplasia pode variar desde focos microscópicos isolados num carcinoma invasivo SOE, até à substituição completa do epitélio glandular pelo fenótipo metaplásico. Quando esse componente metaplásico constitui uma proporção significativa da neoplasia (em regra acima de 10 %), a denominação de carcinoma metaplásico deverá ser então usada [10].

Nos raros casos em que o componente carcinomatoso não é evidente, o diagnóstico requer a identificação imunohistoquímica de marcadores de diferenciação epitelial (citoqueratinas), de forma a distingui-los de outros tumores mesenquimatosos tais como

sarcomas e fibromatoses. Dada a sua elevada diversidade histológica, inúmeras classificações e designações têm sido assim propostas ao longo do tempo. O último consenso da OMS determinou uma subclassificação descritiva do CMM que reconhece os subtipos listados na Tabela 2 [2].

Tabela 2 Classificação histológica do CMM (OMS, 2012)

|  |
|--|
| Carcinoma metaplásico sem tipo especial                |
| Carcinoma adenoescamoso de baixo grau                  |
| Carcinoma metaplásico similar à fibromatose            |
| Carcinoma de células escamosas                         |
| Carcinoma de células fusiformes                        |
| Carcinoma metaplásico com diferenciação mesenquimatosa |
| Diferenciação condróide                                |
| Diferenciação óssea                                    |
| Outros tipos de diferenciação mesenquimatosa           |
| Carcinoma metaplásico misto                            |
| Carcinoma mioepitelial                                 |

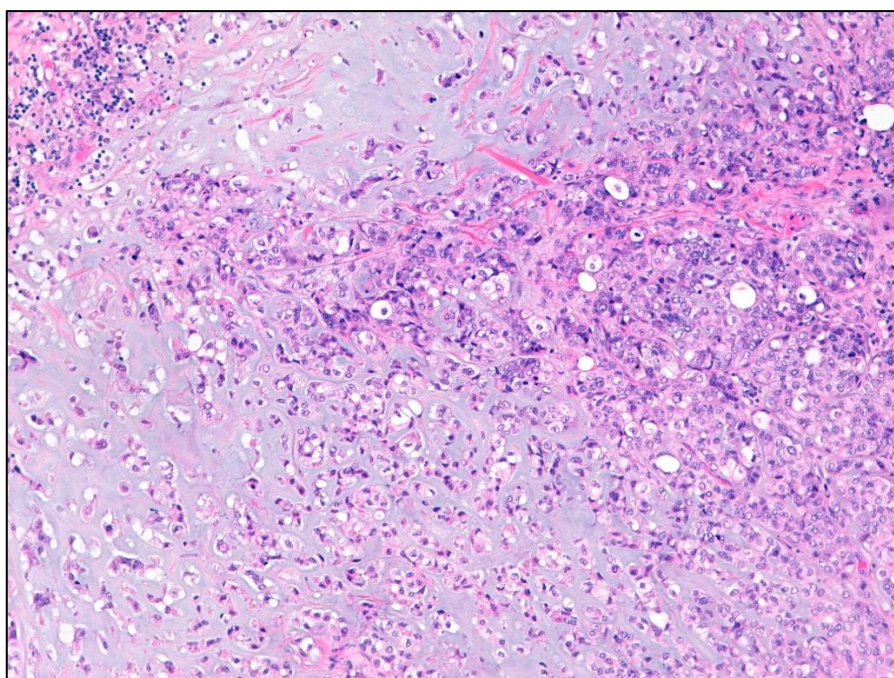


Figura 1 CMM: componente de carcinoma pouco diferenciado (canto superior direito) e área de metaplasia condróide, com matriz extracelular basófila, de tipo condróide.

*Imagem cedida pela Professora Isabel Fonseca*

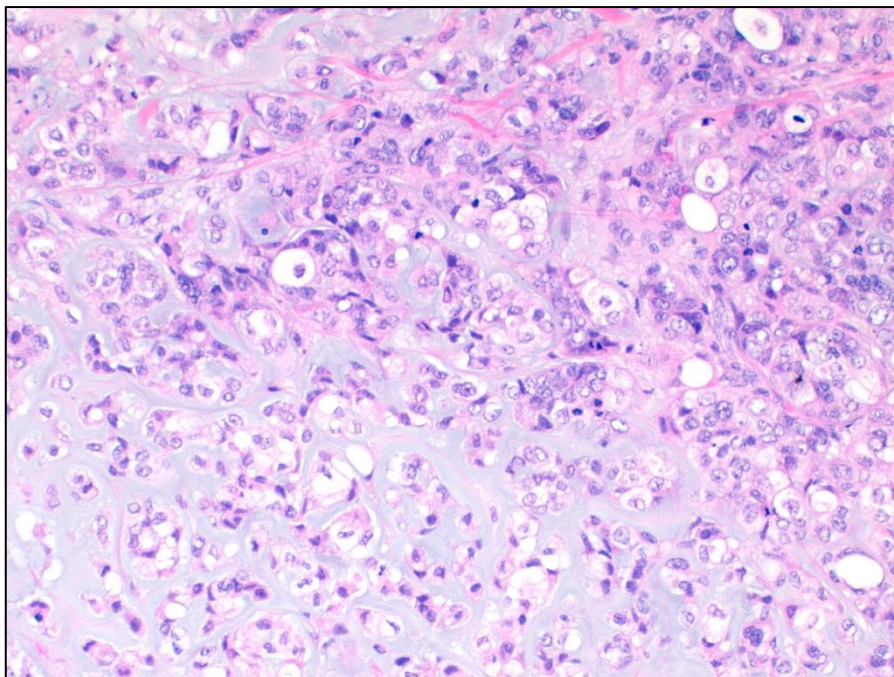


Figura 2 CMM: área de transição entre o componente epitelial (carcinoma pouco diferenciado) e o componente mesenquimatoso (diferenciação condróide)

*Imagem cedida pela Professora Isabel Fonseca*

Dentre dos diversos subtipos de CMM, a variante com diferenciação condróide é uma das menos estudadas. Tal facto constitui o pretexto para que se tenha iniciado e desenvolvido o trabalho que a seguir se apresenta e cujos objetivos são:

1. A descrição de uma série de 5 casos de carcinoma metaplásico da mama com diferenciação condróide (CMMc) diagnosticados no IPO-Lisboa entre 2004 e 2015;
2. A revisão da literatura sobre a clínica e a biopatologia do CMM.





## 2. MATERIAL E MÉTODOS

---

Foram revistos todos os casos de CMM diagnosticados e tratados no Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil – Lisboa (IPO), no período compreendido entre 2004 e 2015. De um total de quarenta casos de CMM selecionaram-se cinco tumores com diferenciação condróide. Foram consultados os processos clínicos das doentes, e anotadas as seguintes variáveis: idade e estado hormonal (pré ou pós-menopáusia) da paciente à data do diagnóstico, localização do tumor, aparência macroscópica e tamanho do tumor, tipo histológico e grau histológico do tumor, classificação TNM, recetores hormonais, HER2, estágio de evolução da doença, tratamento realizado, RTB, metástases à distância, recorrência do tumor, tempo de sobrevivência da paciente e causa de morte.

A revisão da literatura foi realizada em artigos científicos pesquisados através da base de dados PubMed e do motor de busca Google no período de janeiro a junho de 2017. Foram usadas como palavras-chave para a pesquisa dos artigos diferentes combinações dos seguintes termos em idioma inglês (e das respetivas traduções para o português): “adenosquamous”, “basal-like”, “breast”, “BRCA”, “cancer”, “carcinoma”, “chondroid”, “classification”, “claudin-low”, “clinical”, “ductal”, “epithelial mesenchymal transition”, “estrogen”, “grade”, “HER2”, “histological”, “lymph node”, “malignant mixed”, “mammary”, “mammographic”, “metaplastic”, “metastatic”, “molecular subtypes”, “myoepithelial”, “pathology”, “progesterone”, “prognosis”, “prognostic factors”, “receptor,” “review”, “signalling pathways”, “staging”, “stem cell”, “triple negative”, “treatment”, “tumor”, “tumours”. Além disso, foi efetuada uma busca na lista de referências dos artigos de interesse para selecionar estudos adicionais relevantes, não identificados através da pesquisa através das palavras-chave.



### 3. RESULTADOS

---

Os achados clínico-patológicos, bem como a terapêutica e evolução dos cinco casos de CMM encontram-se resumidos na tabela 3.

À altura do diagnóstico, a idade das pacientes oscilou entre os 28 e os 79 anos: duas doentes em idade fértil (28 e 36 anos) e as restantes pós-menopáusicas (70, 78 e 79 anos).

A paciente 5 já tinha o diagnóstico da doença efetuado em Moçambique e a paciente 3 foi referenciada pelo médico assistente por evidência de lesão suspeita na mamografia de rotina. As restantes três pacientes identificaram um nódulo mamário único de crescimento rápido. Nos cinco casos a mamografia revelou um nódulo com critérios de malignidade.

Todos os tumores eram unifocais com localização na mama direita: dois deles no quadrante superior interno (QSI), um na transição dos quadrantes internos (TQI) e os restantes no quadrante superior externo (QSE) e na região retroareolar (RRA).

A dimensão dos tumores variou entre os 0,7 cm e os 7,5 cm de maior eixo, com três dos cinco tumores descritos como nódulos bem delimitados e dois casos com presença de áreas de necrose e limites expansivos. Não se palpavam adenopatias axilares em nenhum caso. Todos os casos corresponderam a CMM com diferenciação mesenquimatosa (carcinoma com metaplasia condróide) e três foram classificados como carcinoma de alto grau G3. Não se observaram metástases axilares nem à distância à altura do diagnóstico.

Segundo a classificação TNM, três casos foram descritos como T2N0M0 (estadio IIA), um T3N0M0 (estadio IIB) e um T4N0M0 (estadio IIIB). Todos os casos foram negativos para a expressão de RE, quatro casos foram negativos para a expressão de RP e todos os casos foram negativos para a sobreexpressão de C-erbB2 (HER2). Quatro casos foram classificados como triplo negativos.

Apenas uma paciente em estadio IIIB realizou quimioterapia neoadjuvante previamente à cirurgia, sendo classificada como pertencente à classe II de RTB. As restantes receberam tratamento cirúrgico inicial. Em dois casos realizou-se mastectomia radical modificada (MRM), num caso realizou-se cirurgia conservadora (CC) seguida de MRM e nos restantes realizou-se CC com biópsia de gânglio sentinela (BGS). Uma doente não realizou nenhuma forma de tratamento adjuvante, três realizaram tratamento adjuvante com quimioterapia e radioterapia e uma apenas realizou quimioterapia.

Tabela 3 Características clínico-patológicas, Terapêutica e Evolução.

|                                    | Casos   |  |   |   |  |
|------------------------------------|---|--|---|---|--|
|                                    | 1   | 2  | 3   | 4   | 5  |
| <b>Idade no diagnóstico</b>        | 28  | 70   | 79  | 78  | 36   |
| <b>Período da vida reprodutiva</b> | Pré-menopausa   | Pós-menopausa  | Pós-menopausa   | Pós-menopausa   | Pré-menopausa  |
| <b>Localização</b>                 | QSE MD  | RRA MD   | TQI MD  | QSI MD  | QSI MD   |
| <b>Foco</b>                        | Unifocal  | Unifocal   | Unifocal  | Unifocal  | Unifocal   |
| <b>Aparência macroscópica</b>      | Nódulo brilhante com 0.7 cm de ME (sem informação sobre a margem)                 | Tumor branco, friável e bem circunscrito com 3.5 cm de ME. Dista 1.5 cm da MP. | Tumor bem delimitado, branco, com áreas de necrose e com 3cm de ME. Dista 1.5 cm do LI, 0.1 cm do LS, 0.35 cm do LE e 0.5 cm do LI. | Tumor nodular, bem delimitado, com áreas de necrose e com 7.5 cm de ME. Limitado profundamente por camada de músculo esquelético com 9x7cm e totalmente contido na peça operatória. | Tumor branco-amarelado e firme com 2,7cm de ME. Dista 0,7cm da MP. |
| <b>Limites</b>                     | -   | Bem definidos  | expansivos  | expansivos  | -  |
| <b>Tipo histológico</b>            | CMM de tipo misto, epitelial e mesenquimatoso- carcinoma com metaplasia condróide |  |   |   |  |
| <b>TNM</b>                         | T2N0M0  | T2N0M0   | T2N0M0  | T3N0M0  | T4N0M0   |
| <b>RE</b>                          | Negativo  | Negativo   | Negativo  | Negativo  | Negativo   |
| <b>RP</b>                          | Negativo  | -  | Negativo  | Negativo  | Negativo   |
| <b>C-erbB2</b>                     | Negativo  | Negativo   | Negativo  | Negativo  | Negativo   |
| <b>Triplo negativo</b>             | Sim   | -  | Sim   | Sim   | Sim  |
| <b>Estadiamento</b>                | IIA   | IIA  | IIA   | IIB   | IIIB   |
| <b>Grau tumoral</b>                | -   | -  | G3  | G3  | G3   |
| <b>Tratamento neoadjuvante</b>     | Não realizou  | Não realizou   | Não realizou  | Não realizou  | Quimioterapia  |
| <b>RTB</b>                         | -   | -  | -   | -   | II   |
| <b>Cirurgia</b>                    | CC+MRM  | MRM  | CC+BGS  | CC+BGS  | MRM  |
| <b>Tratamento adjuvante</b>        | Quimioterapia e radioterapia  | Não realizou   | Quimioterapia e radioterapia  | Quimioterapia e radioterapia  | Radioterapia   |
| <b>Hormonoterapia</b>              | Não realizou  | Não realizou   | Não realizou  | Não realizou  | Não realizou   |
| <b>Transtuzumab</b>                | Não realizou  | Não realizou   | Não realizou  | Não realizou  | Não realizou   |
| <b>Recorrência</b>                 | Sim   | Sim  | Não   | Desconhecida  | Desconhecida   |
| <b>Metástases à distância</b>      | Parede torácica, arcos costais, pulmão, osso,                                     | Retroperitoneal  | -   | Desconhecidas   | Desconhecidas  |
| <b>Tempo de doença</b>             | 3 anos e 6 meses  | 3 anos e 11 meses  | 106 dias  | 1 ano e 1 mês   | Desconhecido   |
| <b>Status atual</b>                | Morte pela doença   | Morte pela doença  | Morte por AVC isquêmico   | Morte causa desconhecida  | Desconhecido   |

QSE = quadrante superior externo; RRA = região retroareolar; MD = mama direita; TQI = transição dos quadrantes internos; LI = limite interno; LE = limite externo; LS = limite superior; LI = limite inferior; ME = maior eixo; MP = margem profunda; TNM = sistema de classificação de tumores malignos (T- tumor, N- gânglios regionais; M- metástases); G = grau tumoral RTB = residual cancer burden class (critérios do MD Anderson Cancer Center); CC= cirurgia conservadora; BGS = biópsia de gânglio sentinela; MRM = mastectomia radical modificada

Nenhuma realizou hormonoterapia ou terapêutica com transtuzumab. O período de seguimento oscilou entre os 8 meses e os 2 anos e 3 meses. Registrou-se disseminação

metastática em duas pacientes- uma com afeção da parede torácica, arcos costais, pulmão e osso e a outra com metástases retroperitoneais.

Nas três restantes, desconhece-se se houve recorrência da doença. O tempo de doença, considerando o dia da cirurgia como o primeiro dia e o dia do falecimento como o último dia, variou entre os 106 dias e os 3 anos e 11 meses. Quatro doentes faleceram e a quinta perdeu-se o seguimento. As duas doentes com doença metastática faleceram em consequência da progressão da doença aos 3 anos e 6 meses e 3 anos e 11 meses de evolução. Uma doente faleceu com um AVC (acidente vascular cerebral) isquémico aos 106 dias de evolução da doença e outra faleceu por causa desconhecida com 1 ano e 1 mês de evolução de doença.



#### 4. DISCUSSÃO

---

O número relativamente limitado de trabalhos em que o CMM tem sido estudado resulta em grande medida da ocorrência rara desta variedade de neoplasia da mama. Se o CMM é assim um tumor incomum, compreende-se que o estudo de um dos seus subtipos – o CMM com diferenciação condróide (CMMc) – seja dificultado por uma raridade ainda maior. O conjunto dos casos de CMMc estudados no trabalho presente (5 casos) não constitui pois uma amostra representativa a partir da qual se possam extrair conclusões extrapoláveis para o universo de pacientes afetados por CMMc. Apesar disso, o estudo agora apresentado procura contribuir para um melhor conhecimento do CMM e, em particular, da sua variante com diferenciação condróide.

Os dados obtidos no trabalho presente mostram que, em todos os casos analisados, o tumor ocorreu na mama direita e que nenhuma das pacientes com CMMc se encontrava na faixa de idades - entre os 48 e os 59 anos - apontada pela literatura como a mais comum para o surgimento do CMM [11-15]. Com efeito, na nossa casuística, a idade das pacientes no momento do diagnóstico foi, em dois casos, inferior a 48 anos (28 e 36 anos) e nos outros três superior a 59 anos (70, 78 e 79 anos). De qualquer forma, registre-se que três das cinco pacientes eram mulheres pós-menopáusicas, ou seja, estavam numa altura da vida onde é mais comum o surgimento do cancro da mama [16].

Nos cinco casos estudados, o CMMc apresentou-se como um nódulo de grandes dimensões (apenas inferior a 2 cm de maior eixo num dos casos), unifocal e de rápido crescimento, à semelhança do que é descrito por outros autores [7, 12, 15, 17-20]. Estas características podem ter facilitado a deteção da massa no autoexame mamário, como se verificou nas pacientes 1, 2 e 4. Na paciente 3, o diagnóstico foi efetuado por mamografia de rotina.

A aparência mamográfica das lesões foi, nos cinco casos estudados, concordante com o que se encontra referido na literatura para o CMM. Este tipo tumoral manifesta-se à mamografia como uma massa heterogénea de elevada densidade, exclusivamente sólida ou com um componente cístico, com margens que podem ser bem delimitadas, obscuras, irregulares e /ou espiculadas [12, 21-23]. As lesões tendem a aparecer sem microcalcificações [23], mas, quando presentes, exibem um padrão amorfo, grosseiro, pontado ou pleomórfico [21, 22]. Eventualmente poderão ser encontradas lesões com ecogenicidade complexa consistentes com degeneração cística e necrose observadas no exame anatomopatológico [24]. Na nossa casuística, a presença de áreas de necrose foi

observada nos tumores com limites expansivos das pacientes 3 e 4. Alguns estudos sugerem que as características imagiológicas do CMM se assemelham às das lesões benignas [12, 23], em especial quando o tumor é constituído apenas por células fusiformes [12]. Neste caso, a ocorrência de uma massa circunscrita associada a uma porção espiculada poder servir como característica distintiva do CMM em relação a outras massas igualmente circunscritas e sem calcificações [12].

Apesar das pacientes com CMM se apresentarem geralmente com massas tumorais de grandes dimensões, o envolvimento axilar é menos frequente do que nos restantes cancros da mama [7, 20, 24-29] e, quando presente, é constituído principalmente por elementos celulares carcinomatosos [15]. Os pulmões e os ossos são órgãos preferenciais da metastização, que ocorre predominantemente por via hematogénica, em detrimento da via linfática [4]. A este propósito, refira-se que, à altura do diagnóstico, nenhuma das pacientes apresentava metástases ganglionares (N0). No entanto, numa das duas pacientes em que se documentou evolução da doença à distância, os pulmões e os ossos foram os órgãos preferenciais da metastização. Estas observações corroboram assim os dados descritos na literatura.

Embora exista a perceção de que o CMM está associado a um maior risco de recorrência e a um pior prognóstico do que outras formas mais comuns de cancro invasivo da mama, testemunhos recentes indicam que o desfecho clínico não difere significativamente dos outros cancros, quando diagnosticado numa fase inicial da sua evolução [10]. Na realidade, o momento da identificação do CMM costuma ser mais tardio (estádio III e/ou IV), quando comparado com o dos outros cancros invasivos da mama [7] e os tumores tendem a ser pouco diferenciados (grau histológico III). Não obstante, na nossa série de 5 pacientes, não podemos considerar que a identificação do CMMc tenha sido tardia, dado que nenhum caso apresentava o tumor no estágio IV e apenas um se encontrava no estágio III (IIIB). Os restantes quatro casos incluíam-se no estágio II (3 casos no IIA e um caso no IIB). Apesar de três pacientes apresentarem lesões de grau III, a distribuição por estádios clínicos do CMMc parece ser diferente da reportada para o CMM, registando-se uma preponderância dos estádios menos avançados no caso do CMMc. No entanto, não é demais realçar que o tamanho muito restrito da nossa amostra (5 casos) não nos permite atribuir relevância clínica a este resultado. Se é verdade que alguns autores sugerem que o subtipo histológico de CMM não é indicador de evolução da doença [4], outros alvitram o contrário. Por exemplo, os carcinomas de células fusiformes têm aparentemente uma evolução mais favorável e os



tumores de morfologia sarcomatosa uma menor propensão para o desenvolvimento de metástases axilares [30]. Embora seja discutível se os vários subtipos de CMM representam entidades diferentes ou simplesmente variações morfológicas de uma mesma condição, a conceção que o CMM representa uma entidade única tem vindo a ganhar aceitação. Seja como for, o CMM é considerado como um tumor agressivo, associado a fatores prognósticos adversos e com desfecho clínico desfavorável [4, 7, 20, 26-28, 31-36].

Apesar das características histopatológicas e clínicas distintivas, a base genética que faz do CMM um tipo de neoplasia distinta da do carcinoma ductal invasivo está ainda longe de ser conhecida. Na verdade, o estudo das alterações moleculares associadas ao CMM, um aspeto crucial para a compreensão da patogenia deste cancro, só recentemente se iniciou. A classificação molecular do CMM tem-se revelado entretanto controversa. Compreende-se que um tumor tão heterogéneo, quer do ponto de vista histológico, quer do clínico, também o seja ao nível molecular. Atualmente, não está identificada qualquer mutação patognomónica desta classe de tumores e, embora tenham sido já descritas algumas mutações associadas ao CMM, ignora-se se há mutações somáticas responsáveis pelos diferentes subtipos desta neoplasia [37].

Seja como for, reconhecem-se hoje 5 subtipos intrínsecos de cancro da mama com diferentes padrões de expressão génica (HER2 enriquecido, luminal A, luminal B, basaloide e *claudin-low*) e um grupo *normal-like* [38-41]. Estes subtipos tumorais apresentam similaridades e diferenças a nível da expressão génica, proliferação celular, vias de sinalização, composição celular, prognóstico e sensibilidade à terapêutica. A maior parte dos autores inclui o CMM no grupo dos tumores de tipo basaloide (*basal-like*), porquanto a grande maioria dos casos exhibe marcadores imunohistoquímicos (*e.g.*, citoqueratinas 5/6, recetor do fator de crescimento epidérmico) e perfis de expressão génica associados àquele fenótipo [4, 15, 35, 42-43]. No entanto, alguns autores sugerem que a maioria dos carcinomas metaplásicos da mama devem ser agrupados num subtipo molecular distinto [44] ou classificados de preferência como subtipo *claudin-low*, já que podem exhibir marcadores característicos deste subtipo molecular, como sejam marcadores de transição epitélio-mesênquima e marcadores para células estaminais da mama [4, 39, 44]. Admite-se que as causas desta diversidade de características moleculares possam estar relacionadas com a elevada variabilidade histológica do CMM [37]. Ou seja, o perfil molecular do CMM pode depender da composição histológica do tumor (*e.g.*, sarcomatoide, escamoso, condróide), pelo que a

diversidade histológica típica do CMM terá correspondência ao nível molecular. Convém notar, no entanto, que no trabalho presente não foi possível obter informação sobre o perfil molecular dos tumores, pelo que não pode ser assim excluída a hipótese do CMMc exibir um perfil molecular distintivo dos outros subtipos de CMM.

Quanto à expressão de recetores hormonais (RE e RP) e da proteína HER2 (c-erbB-2, HER2/neu ou oncogene neu), o estudo presente mostra que quatro dos cinco tumores analisados eram negativos para os três tipos de recetores, ou seja, eram triplo negativos. Estes dados estão de acordo com o descrito para o CMM. De facto, a quase totalidade dos casos de CMM não expressam RE, RP e HER2, condição esta reforçada por uma elevada prevalência de disfunções das vias do BRCA1, das vias de sinalização fosfatidilinositol-3-cinase (PI3K)/AKT/mTOR e Wnt e de mutações do gene TP53 [19, 29, 44-49]. Na realidade, as mutações que afetam as vias PI3K/AKT/mTOR e Wnt são particularmente frequentes no CMM, uma característica que diferencia este tumor do carcinoma ductal invasivo triplo negativo onde a prevalência daquelas mutações é menor [47]. Este facto poderá não só justificar o padrão morfológico distinto do CMM como também algumas das associações com o prognóstico e a resposta à terapêutica.

Um dos aspetos ainda por esclarecer diz respeito à histogénese do CMM. É geralmente admitido que a metaplasia ocorre a partir da reprogramação de células de reserva (células estaminais adultas) existentes no local em que o processo se desenvolve [6]. Um dos mecanismos que se supõe poder estar na origem da metaplasia observada no CMM é o da transição epitélio- mesênquima (TEM).

A TEM permite que uma célula epitelial perca características epiteliais (*e.g.*, perda de polaridade) e adquira um fenótipo de célula mesenquimatosa. Trata-se de um processo essencial para a morfogénese no decurso do desenvolvimento embrionário e que pode ressurgir na vida pós-natal em determinadas circunstâncias, nomeadamente sob a influência de fatores de stress ou em situações de reparação tecidual [50-52]. Por outro lado, existem hoje numerosas evidências de que a TEM pode funcionar como um importante mecanismo de progressão e metastização tumoral [52-54]. Muitos dos trabalhos que abordam este assunto têm justamente como modelo de estudo o cancro da mama [55-59].

A TEM requer mudanças profundas na arquitetura tecidual e no comportamento das células epiteliais. Exemplos dessas alterações são a perda de expressão de marcadores epiteliais, como sejam moléculas de adesão celular (*e.g.*, E-caderina, claudinas), a expressão de proteínas típicas de células mesenquimatosas (*e.g.*, vimentina) e a

aquisição de uma morfologia celular fusiforme bem como de uma capacidade de migração que propicia a formação de metástases [50, 51].

Se a relação estreita entre a TEM e o potencial metastático do cancro é inegável, está por confirmar a origem das células metastáticas. Na verdade, admite-se que as células iniciadoras das metástases possam ter origem em células estaminais residentes ou, em alternativa, em células somáticas que passaram por um processo de TEM e que assim adquiriram características mais primitivas [52]. Provavelmente, ambos os processos estarão na base da metastização.

Além da formação de metástases, outros acontecimentos relevantes para o processo de progressão tumoral podem aparentemente ser influenciados pela conversão do fenótipo epitelial em mesenquimatoso. É o caso da resistência aumentada à apoptose, o que se reflete não somente na agressividade do cancro, como também na ineficácia dos tratamentos contra a doença, é o caso da ativação de mecanismos de imunossupressão e imunorresistência que tornam o hospedeiro mais permissivo à invasão e disseminação do tumor, e, não menos importante, é o caso da perda de diferenciação celular com aquisição de um fenótipo indiferenciado (*stem-cell like*), que contribui em grande medida para a agressividade do cancro [52].

Ao nível celular, a TEM patológica é similar à TEM que ocorre em condições fisiológicas (*e.g.*, embriogénese), no sentido em que ambos os processos aparentam ser governados pelas mesmas vias de sinalização celular e pelas mesmas moléculas reguladoras e efetoras [52]. Pesquisas recentes têm revelado o importante papel que certos fatores de transcrição desempenham na mediação da TEM, nomeadamente fatores que atuam como repressores da expressão de E-caderina (*e.g.*, SNAIL, TWIST e ZEB) [50, 52]. O facto não surpreende, porquanto a diminuição da expressão de E-caderina é considerado o evento crucial do fenómeno de TEM, dado o papel relevante daquela molécula na adesão celular e, por conseguinte, na manutenção do fenótipo epitelial.

De um modo geral, os fatores de transcrição indutores da TEM exercem uma ação coordenada no sentido de reprimir a expressão de genes associados ao fenótipo epitelial e ativar genes mesenquimatosos [50]. A reprogramação do padrão de expressão génica no decurso da TEM é iniciada e controlada por vias de sinalização intracelular em resposta a sinais extracelulares. É neste contexto que as citocinas da superfamília do TGF- $\beta$  se têm revelado indutores potentes da TEM [50]. Refira-se no entanto, que uma diversidade de outras moléculas extracelulares (*e.g.*, FGF, EGF e PDGF) e vias de

sinalização (*e.g.*, Wnt, Hedgehog, Notch) têm sido implicadas nos processos de indução e regulação da TEM [50]. Seja como for, tem de se ter em conta que a ativação de uma determinada via de sinalização tem a possibilidade de influenciar muitas outras, não sendo as várias vias estanques ou mesmo independentes entre si.

Quanto ao papel da TEM na patogénese do CMM, ainda pouco se conhece embora seja admitido que a diversidade fenotípica destes tumores possa ter, em parte, origem na conversão do fenótipo epitelial em mesenquimatoso. Esta hipótese foi inicialmente suportada pela observação de que o componente sarcomatoso de tumores mullerianos mistos malignos podia exibir áreas de transição com diferenciação epitelial (revelada pela expressão de citoqueratinas, junções oclusivas e desmossomas), sugerindo um processo metaplásico subjacente [60]. Hoje, são vários os estudos que mostram que muitos casos de CMM exibem uma sobre-expressão de moléculas indutoras da TEM bem como a expressão de marcadores de células estaminais tumorais [4, 43, 44, 61-65]. Estes achados corroboram a conceção de que a metaplasia observada no CMM tem na sua origem a conversão do componente carcinomatoso em sarcomatoso através de um mecanismo de TEM em que as células tumorais desenvolvem um fenótipo indiferenciado durante o processo de formação do tumor.

Se a TEM pode assim explicar como é que num tecido epitelial glandular se desenvolve uma neoplasia com diferenciação mesenquimatosa, não esclarece a grande variabilidade fenotípica que essa diferenciação pode assumir. É sabido que o CMM pode exibir perfis moleculares distintos consoante o tipo de metaplasia presente. Por exemplo, enquanto os tumores com metaplasia fusiforme são classificados quase invariavelmente como subtipo *claudin-low*, aqueles com metaplasia condróide são, regra geral, do subtipo basaloide [37]. O mesmo não se pode dizer do perfil de marcadores de TEM ou de células estaminais tumorais, o qual parece não ter qualquer relação com o tipo de componente morfológico presente no tumor [64].

Para além do fenómeno da TEM, outros mecanismos, genéticos e epigenéticos, têm sido apontados com o intuito de explicar a diversidade fenotípica do CMM. Um desses mecanismos considera a possibilidade de ambos os componentes, carcinomatoso e sarcomatoso, se originarem a partir de células estaminais cancerígenas. Neste caso, a neoplasia não teria origem num processo de desdiferenciação/transdiferenciação das células neoplásicas, mas resultaria da transformação maligna de uma minoria de células com características estaminais. Esta possibilidade encontra suporte em estudos, já mencionados, onde se demonstra a presença de células estaminais tumorais no CMM

[64, 65]. Um tal modelo constitui uma explicação possível para a heterogeneidade observada neste tipo de tumores. É importante realçar que este modelo e o mecanismo de TEM não são mutuamente exclusivos e a prova disso são os trabalhos a que já se fez referência e que revelam que a expressão de fatores de transcrição indutores da TEM (*e.g.*, Snail, Twist, ZEB-1) está associada à aquisição de marcadores estaminais (ALDH-1, CD44<sup>+</sup>/CD24<sup>-low</sup>) pelas células tumorais, sugerindo a existência duma relação entre a TEM e o fenótipo estaminal [64, 65]. É assim lícito admitir que as células estaminais tumorais possam ser geradas a partir de células epiteliais mamárias desdiferenciadas através de um processo de TEM.

Por último, não falta quem considere as células mioepiteliais ou as suas progenitoras como uma causa provável da diversidade fenotípica do CMM. Na verdade, no último consenso da OMS que determinou a subclassificação descritiva do CMM, as lesões malignas constituídas por células mioepiteliais (carcinoma mioepitelial) passaram a ser classificadas como um subtipo do CMM [2]. Embora as células mioepiteliais normais exerçam efeitos parácrinos de supressão tumoral no epitélio glandular da mama [66, 67], podem contribuir igualmente para os processos de carcinogénese mamária, nomeadamente nos tumores triplo negativos [66, 68, 69]. O facto das alterações metaplásicas observadas no CMM serem por vezes semelhantes às registadas em tumores de células mioepiteliais, aliado à verificação de uma expressão preferencial de marcadores de células mioepiteliais da mama normal (*e.g.*, p-caderina; p63, mapsina, calponina, S100) em casos de CMM, são argumentos a favor da hipótese da origem mioepitelial do CMM [42,43,70,71]. Mesmo nas variantes de CMM em que a origem mioepitelial é menos notória em termos microscópicos, como é o caso dos tumores com metaplasia escamosa, são reconhecidas certas características de diferenciação basal/mioepitelial [42].

De tudo o que acaba de ser exposto, é lícito concluir-se que a base genética das características distintivas do CMM, tanto ao nível histológico como molecular ou clínico, está ainda por elucidar.

No que concerne ao tratamento e prognóstico do CMM, apesar das suas características distintivas, as práticas cirúrgicas implementadas no seu tratamento não diferem das que são utilizadas no tratamento do carcinoma ductal invasivo, privilegiando-se, sempre que possível, a cirurgia conservadora [72]. No entanto, alguns estudos efetuados em países asiáticos mostram que a mastectomia é mais utilizada em pacientes com CMM do que em doentes com carcinoma ductal invasivo [20, 27]. Os

resultados obtidos no trabalho presente apoiam esta linha de evidência, dado que apenas duas das cinco pacientes (casos 3 e 4, Tabela 3) foram submetidas a cirurgia conservadora com biópsia de gânglio sentinela, sendo que nas restantes houve necessidade de se proceder a mastectomia radical modificada. A circunstância do CMM exibir normalmente maior tamanho à apresentação clínica inicial pode justificar este facto. Por sua vez, a menor utilização da cirurgia conservadora, aliada à menor propensão para o acometimento ganglionar, faz com que a radioterapia pós-operatória tenha uma utilização mais limitada nas doentes com CMM [27]. Apesar disso, à exceção de uma única paciente (caso 2, Tabela 3), todas as outras foram submetidas a radioterapia adjuvante.

O facto da quase totalidade dos casos de CMM ser triplo negativo, não expressando RE, RP e HER2, torna este tumor refratário a algumas das terapêuticas mais eficazes no tratamento do cancro da mama, nomeadamente a terapêutica hormonal e a terapêutica dirigida ao HER2. Coerentemente, nenhuma das pacientes realizou hormonoterapia e/ou trastuzumab. Deste modo, a ausência de alvos terapêuticos específicos conhecidos no CMM faz com que o arsenal terapêutico ao dispor dos oncologistas seja muito limitado e basicamente assente na quimioterapia tradicional, realizada pelas pacientes 1, 3 e 4 como tratamento adjuvante (Tabela 3). Não existe assim uma padronização de agentes quimioterápicos no tratamento do CMM. São vários os estudos que mostram, porém, que o CCM exibe uma resposta mais pobre aos esquemas quimioterápicos convencionais do que outros cancros da mama triplo negativos [4, 20, 31, 73]. Na opinião de Abrahão e colaboradores “não é incomum observar pacientes com diagnóstico inicial de carcinoma ductal de mama triplo negativo apresentando pouca resposta à quimioterapia neoadjuvante, com divergência nas análises da patologia quando o material da biópsia é revisto, sugerindo tratar-se, na verdade, de um carcinoma metaplásico.” [74]. Admite-se que o mecanismo de TEM em que as células tumorais desenvolvem um fenótipo indiferenciado, adquirindo características de células estaminais, bem como as alterações genéticas com repercussão nas vias de sinalização (*e.g.*, PI3K) possam estar na base da elevada quimiorresistência e tendência para a metastização destes tumores [29, 44]. Neste contexto, é oportuno destacar que a paciente 5 foi a única submetida a quimioterapia neoadjuvante, e, por isso, foi também a única para a qual se estimou a carga residual tumoral (*Residual Tumor Burden*; RTB), a qual correspondeu a uma RTB classe II- presença de doença residual moderada (Tabela 3). A determinação da RTB tem como objetivo avaliar a existência de doença residual

após realização de quimioterapia neoadjuvante, por forma a melhorar a informação prognóstica obtida através da avaliação da resposta patológica [75].

O progresso entretanto alcançado no conhecimento das alterações genéticas e respetivas vias de sinalização abrem perspectivas para a identificação de novos alvos terapêuticos para o grupo de tumores que constitui o CMM. Como exemplo disso, refiram-se as novas investigações utilizando a metformina, um medicamento para diabetes tipo 2, que inibe a ação do TGF- $\beta$  na TEM e a consequente metastização do cancro de mama, a utilização de RNA de interferência (siRNA) com o mesmo objetivo de inibição da TEM [76-78], ou, ainda, a investigação de agentes terapêuticos dirigidos a recetores ou vias de sinalização específicas (*e.g.*, PI3K, EGFR) [79-81]. Todas estas abordagens podem resultar em terapêuticas promissoras que melhorem o prognóstico dos pacientes com CMM. A raridade do CMM constitui, no entanto, um óbice a este desiderato, já que a eficácia de qualquer tratamento inovador exigirá a sua validação num grande ensaio multicêntrico.

Quanto ao prognóstico do CMM, como já se disse, é noção aceite que se trata de um tumor agressivo e com desfecho clínico desfavorável [4, 7, 20, 26-28, 31-36]. Quando comparado com o carcinoma ductal invasivo, triplo negativo ou não, parece ter um maior potencial biológico de malignidade que se traduz num menor tempo de sobrevivência livre de doença e de sobrevivência global [4, 77]. Estes dados estão de acordo com os resultados observados no estudo presente em que se verificou a morte de quatro das cinco doentes, e um tempo de evolução da doença compreendido entre os 106 dias e os 3 anos e 11 meses (Tabela 3). Por outro lado, apesar do menor acometimento de linfonodos axilares no CMM, os riscos de recidiva local e de doença metastática são maiores, o que aliás foi comprovado nas pacientes 1 e 2 que vieram a falecer em consequência da progressão da doença, com metastização à distância (Tabela 3). A fazer fé nestes últimos factos, o CMMc parece assim exibir um potencial metastático e de morte provocada pela doença semelhante ao de outros subtipos de CMM. Todavia, não é demais salientar outra vez que o tamanho diminuto da nossa série de casos não permite que sejam extraídas conclusões definitivas sobre este assunto.

Quanto aos fatores de prognóstico úteis na decisão clínica das doentes com CMM, eles não estão ainda estabelecidos. Têm sido apontados diferentes parâmetros com valor prognóstico, alguns deles coincidentes com os utilizados para o cancro da mama em geral (*e.g.*, acometimento dos linfonodos axilares, permeação linfovascular), mas outros

(*e.g.*, tamanho do tumor, grau histológico) sem relação aparente com o desfecho da doença [27, 34]. É sabido que, entre os muitos fatores de prognóstico até hoje descritos, o tamanho do tumor é um dos mais importantes, principalmente por se reconhecer o facto de quanto maior o tamanho, maior é a probabilidade de comprometimento dos linfonodos loco-regionais, maior o risco de recidiva local e maior a probabilidade de morte em decorrência da doença. [82-86]. No estudo presente verificou-se que, à exceção de uma paciente em que a causa direta do óbito foi um AVC, a doente com menor tempo de sobrevivência foi a que apresentava o tumor de maior tamanho (Tabela 3). Mais uma vez, pouco se pode concluir de definitivo atendendo às referidas limitações do nosso estudo.

Finalmente, no que diz respeito à questão da influência do subtipo histológico na evolução e desfecho da doença, têm sido apresentadas várias opiniões. A que é hoje dominante é a de que os diferentes subtipos histológicos de CMM não estão associados a evoluções distintas da doença [14, 34, 42]. A exceção a esta regra está nas variedades “similar à fibromatose” e “adenoescomoso de baixo grau” que são consideradas variantes com melhor prognóstico, pois não têm tendência para a disseminação sistêmica [87-90]. O assunto não está, todavia, encerrado. Ainda recentemente, Rakha e colaboradores mostraram que os carcinomas metaplásicos produtores de matriz têm melhor prognóstico do que outros subtipos histológicos de CMM [10]. Todavia, estes autores não especificam o tipo de matriz presente (condróide, óssea ou de outro tipo) nos tumores que analisaram, pelo que ficamos sem saber se o estudo inclui ou não o CMMc. Seja como for, desvendar fatores de prognósticos específicos para o CMM contribuirá seguramente para melhorar o nosso entendimento sobre a progressão desta doença.

De tudo o que acaba de ser exposto, é lícito concluir-se que a base genética das características distintivas do CMM, tanto ao nível histológico como molecular ou clínico, está ainda por elucidar. Um longo caminho de pesquisa tem sido, no entanto, percorrido nos últimos anos e que já proporcionou conhecimentos significativos sobre esta neoplasia.



## 5. BIBLIOGRAFIA

---

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0. (2013). Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr>, acesso em 12/06/2017.
2. Lakhani S, R., Ellis, I. O., Schnitt, S. J., Tan, P. H. and van de Vijver, M. J. (Eds.). WHO Classification of Tumours of the breast. Lyon: IARC, 2012.
3. Pestalozzi, B., Zahrieh, D., Mallon, E., Gusterson, B., Price, K., Gelber, R., Holmberg, S., Lindtner, J., Snyder, R., Thürlimann, B., Murray, E., Viale, G., Castiglione-Gertsch, M., Coates, A. and Goldhirsch, A. (2008). Distinct Clinical and Prognostic Features of Infiltrating Lobular Carcinoma of the Breast: Combined Results of 15 International Breast Cancer Study Group Clinical Trials. *Journal of Clinical Oncology*, 26(18), pp.3006-3014.
4. Luini, A., Aguilar, M., Gatti, G., Fasani, R., Botteri, E., Brito, J., Maisonneuve, P., Vento, A. and Viale, G. (2007). Metaplastic carcinoma of the breast, an unusual disease with worse prognosis: the experience of the European Institute of Oncology and review of the literature. *Breast Cancer Research and Treatment*, 101(3), pp.349-353.
5. Rakha, E., Lee, A., Evans, A., Menon, S., Assad, N., Hodi, Z., Macmillan, D., Blamey, R. and Ellis, I. (2010). Tubular Carcinoma of the Breast: Further Evidence to Support Its Excellent Prognosis. *Journal of Clinical Oncology*, 28(1), pp.99-104.
6. Kumar, V., Abbas, A. and Aster, J. (2015). Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 9th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
7. Pezzi, C., Patel-Parekh, L., Cole, K., Franko, J., Klimberg, V. and Bland, K. (2007). Characteristics and Treatment of Metaplastic Breast Cancer: Analysis of 892 Cases from the National Cancer Data Base. *Annals of Surgical Oncology*, 14(1), pp.166-173.
8. Huvos, A.G., Lucas, J.C. Jr. and Foote, F.W. Jr. (1973). Metaplastic breast carcinoma: rare form of mammary cancer. *New York State Journal of Medicine*, 73, pp. 1078–1082.

9. Fritz, A., Percy, C., Jack, A. and Solin, L.H. (2000) : In International Classification of Diseases of Oncology 3. Geneva: World Health Organization.
10. Rakha, E., Tan, P., Varga, Z., Tse, G., Shaaban, A., Climent, F., van Deurzen, C., Purnell, D., Dodwell, D., Chan, T. and Ellis, I. (2015). Prognostic factors in metaplastic carcinoma of the breast: a multi-institutional study. *British Journal of Cancer*, 112(2), pp.283-289.
11. Tavassoli, F.A. (1992). Classification of metaplastic carcinomas of the breast. *Pathology Annual*, 27, pp.89-119.
12. Patterson, S. K., Tworek, J.A., Roubidoux, M.A., Helvie, M.A., Oberman, H.A. (1997). Metaplastic Carcinoma of the Breast: Mammographic Appearance with Pathologic Correlation. *American Journal of Roentgenology*, 169, pp. 709-712.
13. Rayson, D., Adjei, A.A., Suman, V.J., Wold, L.E. and Ingle, J.N. (1999). Metaplastic breast cancer: prognosis and response to systemic therapy. *Annals of Oncology*, 10(4), pp.413-419.
14. Kurian, K.M. and Al-Nafussi, A. (2002). Sarcomatoid/metaplastic carcinoma of the breast: a clinicopathological study of 12 cases. *Histopathology*, 40, pp.58-64.
15. Al Sayed, A., El Weshi, A., Tulbah, A., Rahal, M. and Ezzat, A. (2006). Metaplastic carcinoma of the breast: Clinical presentation, treatment results and prognostic factors. *Acta Oncologica*, 45(2), pp.188-195.
16. Howlader, N., Noone, A.M., Krapcho, M., Miller, D., Bishop, K., Kosary, C.L., Yu, M., Ruhl, J., Tatalovich, Z., Mariotto, A., Lewis, D.R., Chen, H.S., Feuer, E.J., Cronin, K.A. (eds). (2017). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, National Cancer Institute. Bethesda, MD. Disponível em: [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2014/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/), acesso em 07/05/2017.
17. Kaufman, M.W., Marti, J.R., Gallager, H.S. and Hoehn, J.L. (1984). Carcinoma of the Breast With Pseudosarcomatous Metaplasia. *Cancer*, 53, pp. 1908-1917.
18. Chao, T., Wang, C., Chen, S. and Chen, M. (1999). Metaplastic carcinomas of the breast. *Journal of Surgical Oncology*, 71(4), pp.220-225.
19. Basho, R., Gilcrease, M., Murthy, R., Helgason, T., Karp, D., Meric-Bernstam, F., Hess, K., Herbrich, S., Valero, V., Albarracin, C., Litton, J., Chavez-MacGregor, M., Ibrahim, N., Murray, J., Koenig, K., Hong, D., Subbiah, V., Kurzrock, R., Janku, F. and Moulder, S. (2017). Targeting the PI3K/AKT/mTOR Pathway for the Treatment of Mesenchymal Triple-Negative Breast Cancer: Evidence from a Phase 1 Trial of mTOR Inhibition in

- Combination with Liposomal Doxorubicin and Bevacizumab. *JAMA Oncology*, 3(4), pp.509-515.
20. Jung, S., Kim, H., Nam, B., Min, S., Lee, S., Park, C., Kwon, Y., Kim, E., Ko, K., Shin, K., Lee, K., Park, I., Lee, S., Kim, S., Kang, H. and Ro, J. (2010). Worse prognosis of metaplastic breast cancer patients than other patients with triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 120(3), pp.627-637.
  21. Park, J.M., Han, B.K., Moon, W.K., Choe, Y.H., Ahn, S.H. and Gong, G. (2000). Metaplastic carcinoma of the breast: mammographic and sonographic findings. *Journal of Clinical Ultrasound*, 28(4), pp.179-86.
  22. Shin, H., Kim, H., Kim, S., Kim, D., Kim, M., Gong, G., Im, S. and Cha, E. (2007). Imaging Features of Metaplastic Carcinoma with Chondroid Differentiation of the Breast. *American Journal of Roentgenology*, 188(3), pp.691-696.
  23. Yang, W., Hennessy, B., Broglio, K., Mills, C., Sneige, N., Davis, W., Valero, V., Hunt, K. and Gilcrease, M. (2007). Imaging Differences in Metaplastic and Invasive Ductal Carcinomas of the Breast. *American Journal of Roentgenology*, 189(6), pp.1288-1293.
  24. Günhan-Bilgen, I., Memis, A., E Üstün., Zekioglu, O. and Özdemir, N. (2002). Metaplastic Carcinoma of the Breast: Clinical, Mammographic, and Sonographic Findings with Histopathologic Correlation. *American Journal of Roentgenology*, 178, pp. 1421-1425.
  25. Bae, S., Lee, S., Koo, M., Hur, S., Choi, M., Cho, D., Kim, S., Choe, J., Lee, J., Kim, J., Kim, J., Nam, S. and Yang, J. (2011). The prognoses of metaplastic breast cancer patients compared to those of triple-negative breast cancer patients. *Breast Cancer Research and Treatment*, 126(2), pp.471-478.
  26. Lester, T., Hunt, K., Nayeemuddin, K., Bassett, R., Gonzalez-Angulo, A., Feig, B., Huo, L., Rourke, L., Davis, W., Valero, V. and Gilcrease, M. (2012). Metaplastic sarcomatoid carcinoma of the breast appears more aggressive than other triple receptor-negative breast cancers. *Breast Cancer Research and Treatment*, 131(1), pp.41-48.
  27. Song, Y., Liu, X., Zhang, G., Song, H., Ren, Y., He, X., Wang, Y., Zhang, J., Zhang, Y., Sun, S., Liang, X., Sun, Q. and Pang, D. (2013). Unique clinicopathological features of metaplastic breast carcinoma compared with

- invasive ductal carcinoma and poor prognostic indicators. *World Journal of Surgical Oncology*, 11(1), pp.129.
28. Paul Wright, G., Davis, A., Koehler, T., Melnik, M. and Chung, M. (2014). Hormone Receptor Status Does Not Affect Prognosis in Metaplastic Breast Cancer: A Population-Based Analysis with Comparison to Infiltrating Ductal and Lobular Carcinomas. *Annals of Surgical Oncology*, 21(11), pp.3497-3503.
  29. Leo, F., Bartels, S., Mägel, L., Framke, T., Büsche, G., Jonigk, D., Christgen, M., Lehmann, U. and Kreipe, H. (2016). Prognostic factors in the myoepithelial-like spindle cell type of metaplastic breast cancer. *Virchows Archiv*, 469(2), pp.191-201.
  30. Davis, W.G., Hennessy, B., Babiera, G., Hunt, K., Valero, V., Buchholz, T.A., Sneige, N. and Gilcrease, M.Z. (2005) Metaplastic sarcomatoid carcinoma of the breast with absent or minimal overt invasive carcinomatous component: a misnomer. *The American Journal of Surgical Pathology*, 29(11), pp.1456–1463.
  31. Hennessy, B., Giordano, S., Broglio, K., Duan, Z., Trent, J., Buchholz, T.A., Babiera, G., Hortobagyi, G.N. and Valero, V. (2006). Biphasic metaplastic sarcomatoid carcinoma of the breast. *Annals of Oncology*, 17(4), pp.605-613.
  32. Tse, G., Tan, P., Putti, T., Lui, P., Chaiwun, B. and Law, B. (2006). Metaplastic carcinoma of the breast: a clinicopathological review. *Journal of Clinical Pathology*, 59(10), pp.1079-1083.
  33. Yamaguchi, R., Horii, R., Maeda, I., Suga, S., Makita, M., Iwase, T., Oguchi, M., Ito, Y. and Akiyama, F. (2010). Clinicopathologic study of 53 metaplastic breast carcinomas: their elements and prognostic implications. *Human Pathology*, 41(5), pp.679-685.
  34. Okada, N., Hasebe, T., Iwasaki, M., Tamura, N., Akashi-Tanaka, S., Hojo, T., Shibata, T., Sasajima, Y., Kanai, Y. and Kinoshita, T. (2010). Metaplastic carcinoma of the breast. *Human Pathology*, 41(7), pp.960-970.
  35. Lee, H., Jung, S., Ro, J., Kwon, Y., Sohn, J., Park, I., Lee, K., Lee, S., Kim, S., Kang, H., Ko, K. and Ro, J. (2012). Metaplastic breast cancer: clinicopathological features and its prognosis. *Journal of Clinical Pathology*, 65(5), pp.441-446.
  36. Lai, H., Tseng, L., Chang, T., Kuo, Y., Hsieh, C., Chen, S., Kuo, S., Su, C. and Chen, D. (2013). The prognostic significance of metaplastic carcinoma of the

- breast (MCB) – A case controlled comparison study with infiltrating ductal carcinoma. *The Breast*, 22(5), pp.968-973.
37. Weigelt, B., Ng, C., Shen, R., Popova, T., Schizas, M., Natrajan, R., Mariani, O., Stern, M., Norton, L., Vincent-Salomon, A. and Reis-Filho, J. (2015). Metastatic breast carcinomas display genomic and transcriptomic heterogeneity. *Modern Pathology*, 28(3), pp.340-351.
  38. Perou, C., Sørli, T., Eisen, M., van de Rijn, M., Jeffrey, S., Rees, C., Pollack, J., Ross, D., Johnsen, H., Akslen, L., Fluge, Ø., Pergamenschikov, A., Williams, C., Zhu, S., Lønning, P., Børresen-Dale, A., Brown, P. and Botstein, D. (2000). Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 406(6797), pp.747-752.
  39. Prat, A., Parker, J., Karginova, O., Fan, C., Livasy, C., Herschkowitz, J., He, X. and Perou, C. (2010). Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast Cancer Research*, 12, R68.
  40. Prat, A. and Perou, C. (2011). Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. *Molecular Oncology*, 5(1), pp.5-23.
  41. Prat, A., Pineda, E., Adamo, B., Galván, P., Fernández, A., Gaba, L., Díez, M., Viladot, M., Arance, A. and Muñoz, M. (2015). Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *The Breast*, 24, pp.S26-S35.
  42. Reis-Filho, J., Milanezi, F., Steele, D., Savage, K., Simpson, P., Nesland, J., Pereira, E., Lakhani, S. and Schmitt, F. (2006). Metaplastic breast carcinomas are basal-like tumours. *Histopathology*, 49(1), pp.10-21.
  43. Weigelt, B., Kreike, B. and Reis-Filho, J. (2009). Metaplastic breast carcinomas are basal-like breast cancers: a genomic profiling analysis. *Breast Cancer Research and Treatment*, 117(2), pp.273-280.
  44. Hennessey, B., Gonzalez-Angulo, A., Stemke-Hale, K., Gilcrease, M., Krishnamurthy, S., Lee, J., Fridlyand, J., Sahin, A., Agarwal, R., Joy, C., Liu, W., Stivers, D., Baggerly, K., Carey, M., Lluch, A., Monteagudo, C., He, X., Weigman, V., Fan, C., Palazzo, J., Hortobagyi, G., Nolden, L., Wang, N., Valero, V., Gray, J., Perou, C. and Mills, G. (2009). Characterization of a Naturally Occurring Breast Cancer Subset Enriched in Epithelial-to-Mesenchymal Transition and Stem Cell Characteristics. *Cancer Research*, 69(10), pp.4116-4124.
  45. Joneja, U., Vranic, S., Swensen, J., Feldman, R., Chen, W., Kimbrough, J., Xiao, N., Reddy, S., Palazzo, J. and Gatalica, Z. (2017). Comprehensive profiling of

- metaplastic breast carcinomas reveals frequent overexpression of programmed death-ligand 1. *Journal of Clinical Pathology*, 70(3), pp.255-259.
46. Moulder, S., Helgason, T., Janku, F., Wheler, J., Moroney, J., Booser, D., Albarracin, C., Morrow, P., Atkins, J., Koenig, K., Gilcrease, M. and Kurzrock, R. (2015). Inhibition of the phosphoinositide 3-kinase pathway for the treatment of patients with metastatic metaplastic breast cancer. *Annals of Oncology*, 26 (7), 1346-1352.
  47. Ng, C., Piscuoglio, S., Geyer, F., Burke, K., Pareja, F., Eberle, C., Lim, R., Natrajan, R., Riaz, N., Mariani, O., Norton, L., Vincent-Salomon, A., Wen, Y., Weigelt, B. and Reis-Filho, J. (2017). The Landscape of Somatic Genetic Alterations in Metaplastic Breast Carcinomas. *Clinical Cancer Research*.
  48. Ross, J., Badve, S., Wang, K., Sheehan, C., Boguniewicz, A., Otto, G., Yelensky, R., Lipson, D., Ali, S., Morosini, D., Chliemlecki, J., Elvin, J., Miller, V. and Stephens, P. (2015). Genomic Profiling of Advanced-Stage, Metaplastic Breast Carcinoma by Next-Generation Sequencing Reveals Frequent, Targetable Genomic Abnormalities and Potential New Treatment Options. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 139(5), pp.642-649.
  49. Turner, N., Reis-Filho, J., Russell, A., Springall, R., Ryder, K., Steele, D., Savage, K., Gillett, C., Schmitt, F., Ashworth, A. and Tutt, A. (2007). BRCA1 dysfunction in sporadic basal-like breast cancer. *Oncogene*, 26(14), pp.2126-2132.
  50. Lamouille, S., Xu, J. and Derynck, R. (2014). Molecular mechanisms of epithelial–mesenchymal transition. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 15(3), pp.178-196.
  51. Sleeman, J. and Thiery, J. (2011). SnapShot: The Epithelial-Mesenchymal Transition. *Cell*, 145(1), pp.162-162.e1.
  52. Thiery, J., Acloque, H., Huang, R. and Nieto, M. (2009). Epithelial-Mesenchymal Transitions in Development and Disease. *Cell*, 139(5), pp.871-890.
  53. Bonnomet, A., Brysse, A., Tachsidis, A., Waltham, M., Thompson, E., Polette, M. and Gilles, C. (2010). Epithelial-to-Mesenchymal Transitions and Circulating Tumor Cells. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, 15(2), pp.261-273.

54. Nieto, M. (2009). Epithelial-Mesenchymal Transitions in development and disease: old views and new perspectives. *The International Journal of Developmental Biology*, 53(8-9-10), pp.1541-1547.
55. Gunasinghe, N., Wells, A., Thompson, E. and Hugo, H. (2012). Mesenchymal–epithelial transition (MET) as a mechanism for metastatic colonisation in breast cancer. *Cancer and Metastasis Reviews*, 31(3-4), pp.469-478.
56. Sarrió, D., Rodriguez-Pinilla, S., Hardisson, D., Cano, A., Moreno-Bueno, G. and Palacios, J. (2008). Epithelial-Mesenchymal Transition in Breast Cancer Relates to the Basal-like Phenotype. *Cancer Research*, 68(4), pp.989-997.
57. Tomaskovic-Crook, E., Thompson, E. and Thiery, J. (2009). Epithelial to mesenchymal transition and breast cancer. *Breast Cancer Research*, 11(6).
58. Trimboli, A., Fukino, K., de Bruin, A., Wei, G., Shen, L., Tanner, S., Creasap, N., Rosol, T., Robinson, M., Eng, C., Ostrowski, M. and Leone, G. (2008). Direct Evidence for Epithelial-Mesenchymal Transitions in Breast Cancer. *Cancer Research*, 68(3), pp.937-945.
59. Yu, M., Bardia, A., Wittner, B., Stott, S., Smas, M., Ting, D., Isakoff, S., Ciciliano, J., Wells, M., Shah, A., Conncannon, K., Donaldson, M., Sequist, L., Brachtel, E., Sgroi, D., Baselga, J., Ramaswamy, S., Toner, M., Haber, D. and Maheswaran, S. (2013). Circulating Breast Tumor Cells Exhibit Dynamic Changes in Epithelial and Mesenchymal Composition. *Science*, 339(6119), pp.580-584.
60. George E, Manivel, J.C, Dehner, L.P. and Wick, M.R. (1991). Malignant mixed Mullerian tumors: an immunohistochemical study of 47 cases, with histogenetic considerations and clinical correlation. *Human Pathology*, 22, pp. 215–223.
61. Beça, F., Caetano, P., Gerhard, R., Alvarenga, C., Gomes, M., Paredes, J. and Schmitt, F. (2013). Cancer stem cells markers CD44, CD24 and ALDH1 in breast cancer special histological types. *Journal of Clinical Pathology*, 66(3), pp.187-191.
62. Cooper, C., Karim, R., Selinger, C., Carmalt, H., Lee, C. and O'Toole, S. (2013). Molecular alterations in metaplastic breast carcinoma. *Journal of Clinical Pathology*, 66(6), pp.522-528.
63. Hollier, B., Evans, K. and Mani, S. (2009). The Epithelial-to-Mesenchymal Transition and Cancer Stem Cells: A Coalition Against Cancer Therapies. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, 14(1), pp.29-43.

64. Oon, M., Thike, A., Tan, S. and Tan, P. (2015). Cancer stem cell and epithelial–mesenchymal transition markers predict worse outcome in metaplastic carcinoma of the breast. *Breast Cancer Research and Treatment*, 150(1), pp.31–41.
65. Zhang, Y., Toy, K. and Kleer, C. (2012). Metaplastic breast carcinomas are enriched in markers of tumor-initiating cells and epithelial to mesenchymal transition. *Modern Pathology*, 25(2), pp. 178–184.
66. Moumen, M., Chiche, A., Cagnet, S., Petit, V., Raymond, K., Faraldo, M., Deugnier, M. and Glukhova, M. (2011). The mammary myoepithelial cell. *The International Journal of Developmental Biology*, 55(7-8-9), pp.763-771.
67. Pandey, P.R., Saidou, J. and Watabe, K. (2010). Role of myoepithelial cells in breast tumor progression. *Frontiers in Bioscience*, 15(1), pp.226-236.
68. Fan, L., Jeng, Y., Lu, Y. and Lien, H. (2016). SPOCK1 Is a Novel Transforming Growth Factor- $\beta$ –Induced Myoepithelial Marker That Enhances Invasion and Correlates with Poor Prognosis in Breast Cancer. *PLOS ONE*, 11(9), e0162933.
69. Proia, T., Keller, P., Gupta, P., Klebba, I., Jones, A., Sedic, M., Gilmore, H., Tung, N., Naber, S., Schnitt, S., Lander, E. and Kuperwasser, C. (2011). Genetic Predisposition Directs Breast Cancer Phenotype by Dictating Progenitor Cell Fate. *Cell Stem Cell*, 8(2), pp.149-163.
70. Cha, Y., Kim, G., Park, B. and Koo, J. (2014). Low-Grade Adenosquamous Carcinoma of the Breast with Diverse Expression Patterns of Myoepithelial Cell Markers on Immunohistochemistry: A Case Study. *Korean Journal of Pathology*, 48(3), pp.229-233.
71. Reis-Filho, J., Milanezi, F., Paredes, J., Silva, P., Pereira, E.M., Maeda, S.A., de Carvalho, L.V. and Schmitt, F.C. (2003). Novel and classic myoepithelial / stem cell markers in metaplastic carcinomas of the breast. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*, 11, pp.1–8.
72. Shah, D., Tseng, W. and Martinez, S. (2012). Treatment Options for Metaplastic Breast Cancer. *ISRN Oncology*, 2012, pp.1-4.
73. Aydiner, A., Sen, F., Tambas, M., Ciftci, R., Eralp, Y., Saip, P., Karanlik, H., Fayda, M., Kucucuk, S., Onder, S., Yavuz, E., Muslumanoglu, M. and Igci, A. (2015). Metaplastic Breast Carcinoma Versus Triple-Negative Breast Cancer.



74. Abrahão, C., Ferrian, A., Gomes, J., Lino, A. and Cruz, M. (2014). Carcinoma metaplásico de mama: a importância da confirmação anatomopatológica. *Revista Brasileira de Mastologia*, 24(2), pp.47-51.
75. Symmans, W., Peintinger, F., Hatzis, C., Rajan, R., Kuerer, H., Valero, V., Assad, L., Poniecka, A., Hennessy, B., Green, M., Buzdar, A., Singletary, S., Hortobagyi, G. and Pusztai, L. (2007). Measurement of Residual Breast Cancer Burden to Predict Survival After Neoadjuvant Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 25(28), pp.4414-4422.
76. Leonel, C., Borin, T., de Carvalho Ferreira, L., Moschetta, M., Bajgelman, M., Vilorio-Petit, A. and de Campos Zuccari, D. (2017). Inhibition of Epithelial-Mesenchymal Transition and Metastasis by Combined TGFβ Knockdown and Metformin Treatment in a Canine Mammary Cancer Xenograft Model. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, 22(1), pp.27-41.
77. Parvani, J., Gujrati, M., Mack, M., Schiemann, W. and Lu, Z. (2015). Silencing 3 Integrin by Targeted ECO/siRNA Nanoparticles Inhibits EMT and Metastasis of Triple-Negative Breast Cancer. *Cancer Research*, 75(11), pp.2316-2325.
78. Wahdan-Alaswad, R., Harrell, J., Fan, Z., Edgerton, S., Liu, B. and Thor, A. (2016). Metformin attenuates transforming growth factor beta (TGF-β) mediated oncogenesis in mesenchymal stem-like/claudin-low triple negative breast cancer. *Cell Cycle*, 15(8), pp.1046-1059.
79. Chia, S., Gandhi, S., Joy, A., Edwards, S., Gorr, M., Hopkins, S., Kondejewski, J., Ayoub, J., Califaretti, N., Rayson, D. and Dent, S. (2015). Novel agents and associated toxicities of inhibitors of the pi3k/Akt/mTOR pathway for the treatment of breast cancer. *Current Oncology*, 22(1), pp.33-48.
80. Moulder, S., Moroney, J., Helgason, T., Wheler, J., Booser, D., Albarracin, C., Morrow, P., Koenig, K. and Kurzrock, R. (2011). Responses to Liposomal Doxorubicin, Bevacizumab, and Temsirolimus in Metaplastic Carcinoma of the Breast: Biologic Rationale and Implications for Stem-Cell Research in Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 29(19), pp.e572-e575.
81. Nechushtan, H., Vainer, G., Stainberg, H., Salmon, A., Hamburger, T. and Peretz, T. (2014). A phase 1/2 of a combination of Cetuximab and Taxane for “triple negative” breast cancer patients. *The Breast*, 23(4), pp.435-438.
82. Fitzgibbons, P.L., Page, D.L., Weaver, D., Thor, A.D., Allred, D.C., Clark, G.M., Ruby, S.G., O'Malley, F., Simpson, J.F., Connolly, J.L., Hayes, D.F.,

- Edge, S.B., Lichter, A. and Schnitt, S. J. (2000). Prognostic Factors in Breast Cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Archives of Pathology & Laboratory Medicine, 124, pp. 966-978.
83. Koscielny, S., Tubiana, M., Le, M.G., Valleron, A.J., Mouriessse, H., Contesso, G. and Sarrazin, D. (1984). Breast cancer: Relationship between the size of the primary tumour and the probability of metastatic dissemination. British Journal of Cancer, 49, pp.709-715.
  84. Mirza, A.N., Mirza, N.Q., Vlastos, G. and Singletary, S.E. (2002). Prognostic Factors in Node-Negative Breast Cancer. A Review of Studies With Sample Size More Than 200 and Follow-Up More Than 5 Years. Annals of Surgery, 235(1), pp. 10-26.
  85. Rosenberg, J., Chia, Y. L. and Plevritis, S. (2005). The effect of age, race, tumor size, tumor grade, and disease stage on invasive ductal breast cancer survival in the U.S. SEER database. Breast Cancer Research and Treatment, 89, pp. 47-54.
  86. Soerjomataram, I., Louwman, M., Ribot, J., Roukema, J. and Coebergh, J. (2008). An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. Breast Cancer Research and Treatment, 107(3), pp.309-330.
  87. Gobbi, H., Simpson, J.F., Borowsky, A., Jensen, R.A. and Page, D.L. (1999). Metaplastic breast tumors with a dominant fibromatosis-like phenotype have a high risk of local recurrence. Cancer, 85 (10), pp. 2170-2182.
  88. Podetta, M., D'Ambrosio, G., Ferrari, A., Sgarella, A., Dal Bello, B., Fossati, G.S., Zonta, S., Silini, E. and Dionigi, P. (2009). Low-grade fibromatosis-like spindle cell metaplastic carcinoma: a basal-like tumor with a favorable clinical outcome. Report of two cases. Tumori, 95, pp. 264-267.
  89. Rosen, P. P. and Ernsberger, D. (1987). Low-grade adenosquamous carcinoma. A variant of metaplastic mammary carcinoma. The American Journal of Surgical Pathology, 11 (5), pp. 351-358.
  90. Soo, K. and Tan, P. (2013). Low-grade adenosquamous carcinoma of the breast. Journal of Clinical Pathology, 66(6), pp.506-511.